MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

CATEDRA OFTALMOLOGIE

I. JERU, E. BENDELIC, V. BOIŞTEANU

PARTICULARITĂŢI ALE HERPESULUI OCULAR

Recomandare metodică

Chişinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2008

CZU 617.7 (076.5)
J 48



Aprobat de Consiliul metodic central al USMF
Nicolae Testemițanu. Proces-verbal nr. 1 din 16 octombrie 2007

Autori: *Ion Jeru,* dr. med., conf. univ.
Eugen Bendelic, dr. hab. med., conf. univ.
Vladimir Boişteanu, dr. med., conf. univ.

Recenzenți: *Tatiana Paşenco,* dr. med., conf. univ.
Ala Paduca, dr. med., asistent universitar

Redactor: *Sofia Fleştor*
Machetare computerizată: *Veronica Istrati*

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Particularități ale herpesului ocular: Recomandare metodică / I. Jeru, E. Bendelic, V. Boişteanu,... – Ch.: CEP *Medicina*, 2008. – 42 p.
Bibliogr. p. 40–42 (30 tit.)
ISBN 978-9975-915-24-3
50 ex.

617.7 (076.5)
J 48

ISBN 978-9975-915-24-3

CUPRINS

INTRODUCERE

Una dintre cele mai frecvente infecții oculare este infecția virală. Actualmente, sunt cunoscute mai bine de 150 virusuri capabile să altereze structurile oculare. Infecția herpetică prin virusul *Herpes simplex* este o maladie extrem de frecventă, deoarece mai bine de 80% din populația adultă posedă anticorpi circulanți, iar 90% din infecțiile herpetice au manifestări infraclinice. Totodată, herpesul ocular constituie una dintre cele mai severe infecții oculare, fiind cauza principală a cecității corneene. Keratita herpetică este o maladie invalidantă prin afecțiunile corneene și complicațiile acestora. Gravitatea keratitei herpetice e determinată de recurența maladiei, polimorfismul clinic, declanșarea formelor rezistente la tratamentul antiviral, cu inițierea mecanismelor imunopatologice (Майчук Ю.Ф., 1981).

Manifestările clinice ale keratitei herpetice, destul de variabile, sunt rezultatul intervenției unor factori multipli: tipul virusului herpetic, atingerea corneană a leziunii, progresia leziunilor, gravitatea multiplicării virale, eficiența tratamentului indicat. Analiza clinică a afecțiunilor herpetice corneene a semnalat existența a trei mecanisme patogene în declanșarea și persistența infecției virale: efectul etiopatogen al virusului, inflamația și reacția imunitară.

Oftalmologul se confruntă permanent cu variate aspecte de diagnostic și tratament ale infecției virale herpetice, în funcție de manifestările clinice, individualizarea tratamentului local și a celui general cu preparate antivirale, corticoterapie, imunomodulatoare. Polimorfismul atingerii oculare herpetice explică dificultatea terapeutică, care, pentru a avea maximum de eficiență, trebuie aplicată după analiza mecanismelor patogenice. Antrenarea fenomenelor inflamatorii și imunologice în unele manifestări clinice de keratită herpetică (stromală, disciformă) necesită practicarea unei terapii imunosupresoare cu corticoizi, local și general.

Primoinfecția cu virusul *Herpes simplex* (HSV) și latența în ganglioni pot preveni declanșarea ulterioară a infecției herpetice prin diferite specii de HSV. Prima specie de virus va bloca speciile inoculate mai tardiv, determinând astfel latența. În prezent se discută posibilitatea inoculării în prealabil a unei specii benigne de virus, care ar putea diminua severitatea keratitelor, ar reduce frecvența recidivelor oculare, protecția fiind de fapt incompletă.

Astfel, această lucrare le va ajuta studenților și rezidenților să însușească mai bine cunoștințele ce țin de domeniul infecției herpetice.

VIRUSUL *HERPES SIMPLEX* (HSV)

Virusul *Herpes simplex* (HSV) face parte dintr-un grup de agenți virali ce pot provoca diverse maladii la om și animale (Cajal N., 1990). Familia *Herpes virinae* face parte din Dezoxi- ribovirusuri, este complexă și cuprinde trei subfamilii: alfa, beta, gama.

1. Clasificarea

Alfa herpes virinae formează două genuri:

- genul *Simplex virus* cu specia-tip virusul herpetic uman HSV 1 (oral) și HSV 2 (genital). HSV 1 e secundat în general de infecții latente, persistente sau manifeste, ca: herpes labial, gingivostomatite, keratite, encefalite. HSV 2 e secundat de manifestări urogenitale. Ambele tipuri se află în ambele grupe de manifestări clinice;
- genul *Varicella virus* cu specia-tip virusul herpetic uman 3 (virusul *Varicella zoster*).

Beta herpes virinae cuprinde două genuri:

- genul citomegalovirus (CMV) (virusul herpetic uman 5) e secundat în special de infecții persistente și malformații la făt;
- genul citomegalovirus murin.

Gamma herpes virinae include trei genuri:

- genul *lymfocryptovirus*, cu specia-tip virusul herpetic uman 4 (Epstein-Barr) (EBV), produce mononucleoză infecțioasă și poate să se asocieze cu neoplasme de col intern, iar în Africa produce la copii limfomul Burkitt;
- genul *thetalymfocryptovirus* cu specia-tip virusul herpetic gallid 2;
- genul *rhadinovirus* conține patogeni tropicali extrem de periculoși pentru om – *herpes virus ateles* și *saimuri*.

La unele specii de animale pot fi enumerate mai bine de 50 de virusuri herpetice (30 de grupe).

2. Morfologia

Virusul *Herpes simplex* constituie o familie de agenți infecțioși care diferă fundamental din punct de vedere structural și fiziologic de celelalte microorganisme (Uchio E., Hatano H., Ohno S., 1993).

Prin microscopie electronică s-a constatat existența unităților de bază – virionii (corpusculi virali), ce reprezintă niște particule dense, de forme și mărimi diferite. Deși există o diversitate de forme, virusurile sunt alcătuite din doi constituenți principali: genomul viral și capsida. Există și un constituent accesoriu – învelișul extern.

Genomul viral pentru HSV este format dintr-o moleculă de acid dezoxiribonucleic (ADN): dublu catenar, liniar, repetitiv terminal.

Respectiv, pentru HSV 1 și HSV 2 există o porțiune comună de ADN (50%), care explică prezența reacțiilor imunologice încrucișate, similitudinea comportamentului viral, dar și caracteristicile antigenice și patogenice proprii fiecărui tip. ADN-ul virusului *Herpes simplex* se caracterizează prin patru forme izomerice, cu componente repetitive la ambele capete, în formă inversă. 50% din aceste componente ale HSV 1 sunt în condiții de hibridizare cu HSV 2. Genomul codifică un număr mare de polipeptide (47–49, până la 100), dintre care doar o parte sunt proteine structurale (aproximativ 50%).

Virionii HSV sunt formați din patru elemente structurale.

- **Miezul** reprezintă un nucleotid format dintr-o moleculă bicatenară de ADN. ADN-ul este înfășurat ca o bobină în jurul unei porțiuni centrale cu un diametru intern de 18 nm și cu unul extern de 70 nm. Distanțele dintre spirele acestei înfășurări sunt de 4–5 nm.
- **Capsida**, cu un diametru de 100–110 nm, este formată din 162 de capsomere în formă de prisme, cu dimensiunile de 5–12,5 nm, ce au un canal central gol cu diametrul de 4 nm. Capsida este învelită de două straturi: tegument și anvelopă.

• **Tegumentul** este format din glicoproteide, legate covalent cu zaharuri aminate. Tegumentul învelește capsida; deseori este distribuit asimetric și în cantități variabile.

• **Anvelopa** este formată dintr-un strat dublu lipidic, dar mai conține și unele proteine de natură virală.

În anvelopa virală își are sediul o glicoproteidă ce reacționează cu anticorpii neutralizanți. Pe anvelopă mai sunt prezenți și receptori fixatori de complement.

3. Structura chimică și particularitățile fizico-chimice

ADN-ul din HSV reprezintă o structură bicatenară și lineară cu o greutate moleculară de $1x10^8$ daltoni (Breafkefild X.O., Deluca N.A., 1991). ADN-ul se caracterizează printr-o concentrație ridicată de guanină și citozină: 67% – pentru HSV 1 și 69% – pentru HSV 2. Secvențele ADN ale HSV sunt formate din două porțiuni: secvența L (lungă) și secvența S (scurtă), ce reprezintă 82% și 18% din genomul total.

Genomul viral este format de circa 50 proteine cu o greutate moleculară de la 25 000 la 28 000 daltoni. Unele polipeptide reprezintă derivați glicozilici sau fosforitați și pot fi supuși acțiunii enzimatice.

Glicoproteinele anvelopei virionilor au fost divizate în 5 grupe – A, B, C, D, E – și sunt purtători de receptori fixatori de complement. Glicoproteina C este specifică. Anume această specificitate permite deosebirea pe plan antigenic a celor două tipuri de HSV – HSV 1 și HSV 2.

O altă jumătate a polipeptidelor virale nu sunt structurale și formează substratul enzimatic al următoarelor enzime: timidinkinaze, ADN-polimeraza, ADN-nucleotidil-transferaza (virală), kinaze, deaminaze, proteaze. Virionul mai conține circa 40 000 de molecule de spermină și 70 000 de spermidină, poliamide, care se află la nivelul nucleotidului și anvelopei. Fosfolipidele sunt repartizate egal, la nivelul nucleotidului și nucleocapsidei. O parte a

fosfolipidelor anvelopei posedă o specificitate imunologică a celulelor infectate.

E de menționat faptul că activitatea infecțioasă este rapid distrusă prin eter, solvenți organici, detergenți cationici, amoniu cuaternar, enzime proteolitice, fosfatază. Razele X și razele ultraviolete distrug potențialul infecțios al virionilor, fără a altera puterea antigenică. Virionii își pierd foarte repede capacitatea infecțioasă la temperaturi de laborator. Aceștia pot fi conservați 3–4 zile, la 4°C, și inactivați prin căldură, la 56°C, timp de 30 minute. Tipul 2 este mai termolabil, dar mai rezistent la remediile antivirale.

4. Multiplicarea HSV în celula-gazdă

Prin microscopie electronică pe culturi celulare infectate in vitro cu HSV s-au depistat următoarele faze ale multiplicării: adsorbția, penetrarea, dezanveloparea și decapsidarea (Vaughan D., 1989).

Adsorbția se efectuează rapid, în circa 15 minute, timp în care anvelopa virală se atașează de membrana celulară.

Penetrarea se poate efectua printr-un mecanism dublu:

– prin fagocitoză, când virusul este fagocitat printr-o invaginare a membranei celulare; drept consecință, anvelopa virală este digerată;

– prin fuziune între anvelopa virală și membrana celulară.

Dezanveloparea și decapsidarea se petrec în citoplasmă, prin intermediul enzimelor celulare.

Mecanismele de adsorbție și penetrare pot fi inhibate de anticorpii neutralizanți. Ulterior, au loc procesele de transcripție, replicare și incapsidare. Transcripția genomului viral se efectuează în interiorul nucleului celulei afectate, pe motivul existenței în acest loc a unei cantități relativ mari de acid ribonucleic (ARN). ARN-mesager de origine virală este sintetizat în primele ore în

nucleu, în contact cu ADN, după care migrează în citoplasma celulelor, unde se găsesc ribosomi liberi sau fixați pe ergastoplasmă.

Replicarea ADN-ului viral își atinge valoarea maximă la 4–7 ore după infecție. Pentru inițierea replicării, e nevoie de o sinteză prealabilă a unor proteine, ce debutează timpuriu în diferite puncte ale genomului cu asamblarea ulterioară a diferitor fragmente. Asamblarea virionilor debutează la 4 ore după infecție. Incapsidarea se petrece în nucleu. Nucleocapsida se atașează de foița internă a membranei nucleare pe care o înconjoară. Primii virioni înconjurați se răspândesc în mediul exterior traversând citoplasma în 4–6 ore după infecție. Această trecere se efectuează datorită prezenței rețelei tubulare a reticulului endoplasmatic al celulei. Infecția se transmite ușor de la celulă la celulă, fără ca virusul să treacă în mediul exterior.

UNELE ASPECTE ÎN PATOGENIA INFECȚIEI HERPETICE

Virusurile HSV 1 și HSV 2, ce provoacă infecția herpetică, diferă prin proprietățile biologice și antigenice. HSV 1 se transmite pe cale orală, iar HSV 2 – pe cale genitală. Infecția primară (primoinfecția) e secundată de o fază latentă și de lungă durată, ce poate fi întreruptă brusc, prin perioade de reactivare virală sau reinfecție endogenă.

Pe parcursul vieții, fiecare individ infectat își poartă propria sursă de virus. Însă nu este exclusă posibilitatea unei reinfecții exogene, de la alte surse herpetice.

1. Infecția primară (primoinfecția)

Clinic, se exprimă printr-o evoluție foarte gravă (herpes neonatal diseminat, encefalită herpetică, stomatită la nou-născuți). În general, ea se dezvoltă fără anticorpi. Ulterior, perioada se manifestă prin apariția anticorpilor specifici de tip IgM, foarte repede înlocuiți de IgG.

2. Infecția latentă

Se declanșează după primoinfecție și este de lungă durată. În faza dată, virusul staționează în neuronii ganglionilor senzoriali: ganglionul Gasser, ganglionul cervical superior, ganglionul plexiform și ganglionul toracic pentru HSV 1 și, respectiv, în ganglionul lombosacrat pentru HSV 2. Infecția ganglionului se va manifesta prin infecție acută și infecție latentă.

Infecția acută se va declanșa în primele săptămâni după inocularea virusului. În ganglionul viral se va evidenția ADN viral, ARN-mesager specific virusului, o activitate timidinkinază pozitivă, antigeni virali specifici. Activitatea dată este blocată prin mecanismele de apărare ale gazdei și prin interferon.

Infecția latentă se va stabili după 10–14 zile în ganglionul senzorial. Ea se va manifesta prin absența producerii de virus infecțios sau de antigeni virali specifici. Totodată, în neuroni va persista genomul viral, care va fi controlat prin mecanisme incomplet elucidate, dar cu influența imunoglobulinei IgG specifice și a interferonului pe neuronii infectați (Anițescu M., Dumitrache M., 1998).

Imunitatea celulară, în cooperare cu genele sistemului HLA, intervine pentru a reprima multiplicarea virală. În perioadele de reactivare, se constată o creștere a recurenței la nivelul corneei la pacienții la care au fost depistate alele HLA B6 sau DRW3.

3. Reactivarea infecției herpetice

Reactivarea se poate produce sub acțiunea diverșilor factori generali sau locali (răceală, febră, expuneri solare, stres emoțional sau traumatic, menstruație etc.) (Doering C., Pizer L.I., Wilcox C.L., 1991; Kave S.B., Lynas C., Patterson A., 1991). Sub acțiunea acestor factori, genomul viral centrifug coboară pe căile neuronale spre epiteliul cornean, producând ulcerația acestuia (ulcerația dendritică). Și terapia imunodepresoare poate reactiva virusul herpetic.

Infecția virală este influențată și dependentă de diverși factori.

- *Sușa virală*, ce inițiază în celula-gazdă afectată diverse modificări.

1. Efectul citopatic. Virusul herpetic formează celule gigante (policariocite), infectate, ce fuzionează cu celulele vecine (adiacente, neinfectate). Ulterior, efectului citopatic i se anexează și efectul toxic, declanșat de concentrația mărită a virionilor sau a proteinelor virale. În final, acumularea materialului viral poate să se soldeze cu distrugerea structurii celulare și stabilirea citolizei.

2. Incluzii intracelulare. Pot fi rezultatul acumulării virionilor sau al neasamblării componentelor virale (proteine și acid nucleic)

în nucleu și citoplasmă. Paralel, în celula infectată mai pot fi depistate și alte incluzii (eozinofilice).

3. Aberații cromozomiale. Virusul herpetic declanșează rupturi ale cromatidei în cromozomii specifici 1, 9, 16.

4. Sensibilitatea celulei față de infecția virală. În primoinfecție și în reactivarea infecției, mijloacele de defensivă (apărare) ale gazdei pot preveni, diminua și stopa infecția virală. Dacă infecția herpetică a fost stabilizată, se va produce o interferență (echilibrare) a gazdei cu virusul herpetic.

Penetrarea și fagocitoza virală pot fi reprimate și de barierele fizice (mucusul filmului lacrimal, epiteliul cornean intact). Traumatismul poate rupe rezistența corneei și conjunctivei și crea o cale de pătrundere a virusului; traumatismul poate genera prostaglandine, ce majorează sensibilitatea celulei la HSV.

• *Factorii imunologici*, ce determină reacțiile imune celulară și umorală. Imunitatea celulară intervine în fazele tardive ale infecției herpetice, este mai eficace, dar insuficientă pentru a împiedica recidiva. Anticorpii neutralizează virusul extracelular. Neutralizarea virusului prin IgM este mai intensă la prezența complementului. Pe lângă aceasta, în mecanismul intim de apărare mai intervin macrofagele, polinuclearele și celulele nule. Anticorpii se fixează pe antigenii herpetici și pe suprafața celulară și, cu ajutorul complementului, produc liza celulei infectate. Macrofagele acționează în paralel cu sistemul imun (umoral și celular); totodată, ele pot fi activate de anticorpi și limfocitele T sensibilizate. Leucocitele polimorfonucleare acționează ca celule efectoare în sistem citotoxic. Acestea au un rol important în infecția recurentă. Efectul citotoxic al polimorfonuclearelor poate fi redus cu prostaglandine și cortizon.

În cadrul activității interactive a limfocitelor T sensibilizate cu celulele afectate se produc o multitudine de mediatori: limfokine, factor chemotactic, factori de inhibiție a migrării, limfotoxine, interferon. Interferonul nu inactivează virusul. Acesta reacționează cu membranele celulare afectate printr-o genă cu sediul

pe cromozomul uman 21. Producerea de interferon mai este stimulată şi de virus (tip 1 interferon α şi interferon β). Procesul dat este dirijat de genele localizate în cromozomul 9. Interferonul imun (tip 2 interferon α) este produs de limfocitele sensibilizate pe parcursul răspunsului imun. Interferonul nu are efect asupra celulelor infectate, dar previne celulele sănătoase de infectare, astfel contribuind la limitarea extinderii leziunii virale (Dustin M.L., Rothlein R., Bhan A.K. et al., 1986; Gessner A., Drjupin R., 1990). Interferonul (α şi β) poate fi secretat rapid de celulele infectate până la apariţia anticorpilor. Interferonul dat se sedimentează pe membrana celulelor neinfectate, iniţiază traducerea unui ARN, ce codifică o proteină antivirală, astfel împiedicând invadarea celulară cu HSV. În acelaşi timp, monocitele şi macrofagele din zona afectată, sub influenţa interferonului, dobândesc capacitatea de a se împotrivi replicării virusului. Mai târziu, la sensibilizarea limfocitului T este iniţiat interferonul produs de acesta, ce va amplifica mai multe modele de reacţii citotoxice împotriva celulelor afectate, reacţii efectuate de Tc, NK şi K (limfocite T supresoare, natural killer, null cell).

Penetrarea virusului herpetic de la epiteliu spre stromă şi endoteliu se efectuează prin mecanismele de difuzie. IgG sanguine se sedimentează în fluidul interstiţial cornean. Concentraţia acestor imunoglobuline atinge rata de 70% faţă de concentraţia din sânge. Astfel, IgG antiherpes neutralizează penetrarea virusului în profunzime, deoarece îl sedimentează în complexe imune. Paralel, se eliberează şi factori chemotactici, care atrag macrofagele ce eliberează corneea de virus (Akova G.A., Doce J., 1993).

4. Răspunsul imun ocular în infecţia herpetică

Inflamaţia oculară este secundată de dilatarea vaselor sanguine. În consecinţă, creşte extravazarea plasmei şi a elementelor sanguine: macrofage, polimorfonucleare, limfocite, proteina C reactivă şi imunoglobulina. Elementele date şi corneea intactă re-

prezintă prima linie de apărare. Conjunctiva şi corneea pot iniţia producţia prostaglandinelor, tromboxanilor şi leucotrofinelor C, D şi E. În keratitele herpetice asociate cu vascularizaţie, limfocitele devin sensibilizate la ţesutul cornean. Limfocitele mai sunt prezente şi în conjunctivă. Reacţiile imunologice conjunctivale şi corneene deseori corelează cu activitatea imunologică în ganglionii limfatici regionali. Camera anterioară poate fi un loc privilegiat imunologic, pe motivul prelucrării locale a stimulului antigenic.

Umectarea continuă a globului ocular de lacrimă contribuie la îndepărtarea virusurilor, metaboliţilor acestora şi a celulelor epiteliale descuamate. Lacrimile mai conţin substanţe ce au un rol important în defensiva oculară – lactoferina. Poate inhiba formarea convectazei C3 din sistemul complementului, astfel prevenind formarea componentelor active ale complementului C3a şi C5a. Anume stoparea formării fragmentelor C3-C5 ale complementului reduce inflamaţia (Chiseliţa D., Vancea P., 1987).

Lizozimul (muraminidaza) constituie 30% din proteinele lacrimale şi contribuie la majorarea concentraţiei IgA secretorii şi a complementului.

Imunoglobulina A (IgA) secretorie este prezentă în lichidul lacrimal în concentraţii mai mari decât în ser. Modulează flora normală oculară, permiţând totodată creşterea florei saprofite. IgA mai previne aderenţa florei patogene la suprafeţele oculare, neutralizează virusuri şi toxine, interacţionează cu T-limfocitele şi neutrofilele.

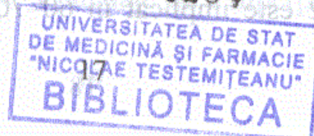
Imunoglobulina G (IgG) lacrimală (concentraţia) se va majora în timpul maladiilor acute. Această creştere corelează direct cu majorarea permeabilităţii vasculare şi este rezultatul penetrării imunoglobulinei G serice în lacrimi. IgG lacrimală neutralizează virusuri şi toxine, facilitează opsonizarea, formează complexe imune, produce chemotaxia polimorfonuclearilor şi eliberarea anafilotoxinei.

Complementul, properdina sunt prezente în filmul lacrimal. Cascada complementului e secundată de aderența imună și eliberarea de anafiloxină. Alte substanțe depistate în lacrimă (prostaglandine, interferon, histamină) îndeplinesc roluri încă nedefinite în inflamație și defensiva mucoaselor oculare (Anițescu M., Dumitrache M., 1998). Mucina din filmul lacrimal posedă proprietăți hidrofile, facilitând umectarea corneei și conjunctivei. Mucina contribuie și la concentrarea IgA pe conjunctivă.

Țesutul submucos conjunctival conține mastocite. La degranularea acestora se va elibera histamină, factor activator al plachetelor, heparină și alți mediatori, care contribuie la vasodilatație prin majorarea permeabilității vasculare. În țesutul submucos mai pot fi depistate și un șir de plasmocite, ce vor forma imunoglobuline (în special, IgA) la care se va alătura și componenta secretorie. Substanțele străine ce pătrund în mucus pot fi prelucrate local de sistemul mucos de apărare imună. Țesutul asociat acestui sistem e interpretat ca țesut limfoid, asociat mucoasei (MALT). Se mai depistează și un țesut limfoid asociat conjunctivei (CALT). Epiteliul CALT e format din microvili alungiți, cu câteva microplicaturi ce contrastează cu microplicaturile plate din ariile adiacente. Numeroșii ganglioni limfatici adiacenți sunt populați de limfocite de talie mică, medie și mare. În ganglionii limfatici nu s-au depistat plasmocite. Preferențial, antigenii sunt prelucrați în sistemul CALT. În țesutul submucos conjunctival se mai depistează și celule Langerhans (celule D sau celule dendritice). De cele mai multe ori, ele sunt depistate în limbul bine vascularizat, dar se întâlnesc și în zona paracentrală a corneei. Celulele Langerhans joacă un rol important în prelucrarea antigenului prezent pe suprafața membranară și au un singur fel de histocompatibilitate. Sunt necesare pentru stimularea limfocitelor T și B. Celulele D fixează antigenii și îi transportă pe calea limfocitelor spre ganglionii limfatici, contribuind astfel la sensibilizarea gazdei. Celula dendritică, în cooperare cu sistemul CALT, va stimula limfocitele T-helper și B-limfocitele să participe la răspunsul imun

umoral. Ulterior, limfocitele T și B, stimulate în ganglionii limfatici regionali, migrează în circuitul sanguin. Celulele T se orientează spre submucoasa conjunctivală, iar celulele B – spre glanda lacrimală principală și în glandele lacrimale accesorii, unde vor produce Ig (în particular IgA). Celulele B sensibilizate, produse în alte locuri (MALT), pot migra și ele spre glanda lacrimală. În țesutul submucos conjunctival pot fi depistate și limfocite T-helper și T-supresoare. Celulele NR din țesutul submucos conjunctival vor distruge celulele infectate viral. În zona limbică se depistează macrofage, ce pot capta și fagocita complexe imune, cooperează cu T-limfocitele în reacția imună celulară.

La lezarea epiteliului cornean se va elibera factorul activator al limfocitelor (CETAF), ce atrage polimorfonuclearele, fibroblastele și limfocitele cu producerea prostaglandinelor. CETAF posedă proprietăți ale interleukinei 1 (IL-1). Conjunctiva posedă IgA, G și M atât din numeroasele plasmocite ale filmului lacrimal, cât și pe cele venite din circuitul sanguin. Nivelurile periferice și centrale corneene sunt aceleași. Nivelul IgG reprezintă jumătate din nivelul seric, iar nivelul IgA – 1/5 din cel seric. Rareori, IgM este depistată în zona centrală a corneei. Primordial, imunoglobulinele sunt depistate în stromă. Actualmente, există controverse referitor la capacitatea țesuturilor oculare de a produce anticorpi atunci când sunt contactate de un nou antigen. Anticorpii depistați în țesuturile oculare sunt specifici antigenului determinat și, probabil, se formează în altă parte, migrând ulterior în țesutul ocular. Limfocitele sensibilizate la antigenul inițial își află sediul în țesutul ocular și, în condițiile în care antigenul e reintrodus, ele vor produce anticorpi (în particular IgG) și limfokine. Există controverse și referitor la producerea anticorpilor de către țesutul ocular pe parcursul primului contact antigenic sau după un nou contact (Audain V.P., Ghose T., Landrigan R.L., Quigley I.H., 1974; Allansmith M.R., Kajiyama G., Abelson M.B. et al., 1976).



PARTICULARITĂŢI CLINICE ALE INFECŢIEI HERPETICE

Herpesul ocular (oftalmoherpesul) reprezintă una din cele mai frecvente şi severe infecţii ale globului ocular, fiind cauza principală a cecităţii corneene. Herpesul ocular se poate vindeca spontan, însă el mai poate afecta şi globul ocular în întregime. Maladia devine extrem de gravă, dacă se manifestă bilateral sau se declanşează după o latenţă îndelungată. Manifestările clinice determinate de herpes pot fi localizate în următoarele structuri oculare: conjunctivă, cornee, căile lacrimale, uvee, retină, căile optice. Herpesul poate atinge globul ocular printr-o contaminare directă sau prin lacrimi. În structurile interne ale globului ocular el poate pătrunde prin vase, nervii ciliari (virusul poate staţiona în ganglionul Gasser), nervii optici. Prezenţa virusului herpetic în organism e în stare să dezvolte o reacţie imunitară cronică, manifestând faze infecţioase, legate de multiplicarea virală, şi faze neinfecţioase, determinate de reacţiile antigen-anticorp şi de reacţiile de hipersensibilitate. Din punct de vedere clinic, herpesul ocular HSV 1 poate fi clasificat în trei grupe (Pop D. Popa D., Stoica S., Iftimie M., 1984; Hyndiuc R.A., Glaser D.B., 1986):

- herpes congenital şi neonatal;
- herpes ocular primar;
- herpes ocular recurent.

1. Herpesul congenital şi neonatal

Herpesul ocular congenital e extrem de rar. Infecţia herpetică neonatală se întâlneşte foarte rar, dar e extrem de gravă şi se poate manifesta prin *herpesul diseminat al nou-născutului* – o afecţiune fatală, ce se caracterizează prin septicemie virală cu afectarea sistemului nervos central şi a globului ocular. Forma dată a infecţiei herpetice se poate iniţia la un pacient cu deficienţe imunologice. Virusul HSV 2 este implicat în 60–70% din cazurile de herpes

neonatal, iar HSV 1 – în 30–40% din cazuri. Preponderent, contaminarea nou-născutului e determinată de herpesul genital, care se transmite în momentul trecerii fătului prin filiera pelvigenitală sau prin infecția ascendentă, provocată de ruptura prematură a membranelor (Brown Z.A., Benedetti I., Ashley R. et al., 1991).

Herpesul congenital şi neonatal se poate manifesta prin conjunctivită, keratită, corioretinită, retinită, cataractă. Leziunile pot fi izolate, asociate, recidivante; uneori, se depistează sechelele acestora chiar la naştere. Conjunctivita se manifestă la 3 zile – 2 săptămâni de la naştere, cu o hiperemie conjunctivală şi palpebrală, lipsită de hipertrofie foliculară, uni- sau bilaterală. Ea poate preceda leziunile cutanate. Conjunctivita de geneză herpetică poate fi suspectată la prezența unei infecții genitale a mamei.

Keratita poate să se manifeste printr-o keratită superficială punctată, aspectul dendritic se manifestă foarte rar, mai frecvent se impune ulcerația de tip geografic. Leziunile stromale la fel sunt rar depistate. Extrem de rar afecțiunea corneană se asociază cu o corioretinită.

Cataracta se va manifesta prin opacități cristaliniene mai mult sau mai puțin importante.

Corioretinita este cea mai frecventă şi mai gravă afecțiune a herpesului ocular la nou-născut, mai frecvent inițiat de HSV 2, mai rar – de HSV 1. În cazul în care corioretinita nu se asociază cu alte afecțiuni oculare, diagnosticul este dificil de stabilit sau se determină tardiv în faza cicatricială a maladiei, deoarece examenul fundului de ochi adesea se ignorează. În situațiile asocierii cu conjunctivita sau keratită, diagnosticul poate fi stabilit mai devreme. Manifestările precoce ale corioretinitei pot fi însoțite de encefalita herpetică. Leziunile corioretiniene se vor manifesta sub forma unor focare exsudative alb-gălbui, cu perivascularite şi reacție vitreană. În timp, focarele se pigmentează, devin bine conturate, deseori se localizează la nivelul ecuatorului. În faza tardivă a afecțiunii, cicatricele corioretiniene se vor prezenta ca focare atrofice bine delimitate, pigmentate, secundate de o hiperplazie sau atrofie

a epiteliului pigmentar în partea superioară a ecuatorului. Prin angiografia fluoresceinică se va depista o neovascularizație preretiniană marcantă. Corioretinita poate să se asocieze cu cataractă, atrofie iriană cu sinechii iriene anterioare sau posterioare, cicatrice maculare, atrofie optică.

Diagnosticul diferențial al corioretinitei herpetice se va efectua cu corioretinita toxoplasmică, rubeola, sifilisul neonatal, citomegalovirusul, mai rar cu tuberculoza.

În herpesul ocular la nou-născut, au fost depistate și alte manifestări oculare:

– microftalmie asociată cu microcefalie și encefalită necrozantă a parenchimului nervos central;

– displazie retiniană;

– modificări maculare cu aspect „sare și piper";

– leziuni papilare cu atrofie optică tardivă;

– atrofie a epiteliului pigmentar;

– strabism convergent sau divergent la copiii cu sechele herpetice oculare.

2. Herpesul ocular primar

Anticorpii materni au capacitatea de a proteja copilul pe parcursul primelor 6 luni de viața. Primoinfecția se dezvoltă, de obicei, la vârsta de 6 luni – 5 ani (Teich C., 1992). Primoinfecția va fi infraclinică (asimptomatică) în 50% din cazuri. Această evoluție se datorează apariției anticorpilor specifici. În cazurile cu manifestare clinică (minoră) ea se va vindeca în câteva zile sau săptămâni.

Primoinfecția poate să se manifeste prin:

a. Blefarită cu vezicule plasate pe marginea liberă a pleoapei.

b. Conjunctivită foliculară acută. Conjunctivita primară acută se dezvoltă pe motivul inoculării directe sau indirecte a conjunctivei la un pacient neimunizat de către un purtător. Se dezvoltă pe

parcursul primilor ani de viață; excepțional, la nou-născut. Conjunctivita dată se declanșează după o incubație de 3–12 zile și se manifestă ca o conjunctivită foliculară. Poate exista și o adenopatie pretragiană. Se asociază cu leziunile palpebrale. Coexistă cu o leziune corneană superficială atipică.

c. Keratoconjunctivită secundată de o adenopatie preauriculară și afecțiuni corneene, ce se stabilesc la 7–10 zile după erupția cutanată și poartă adesea un caracter atipic: keratită punctată nespecifică, afecțiuni microdendritice; ulcer serpiginos linear.

d. Reacție uveală manifestată prin tyndall celular și proteic, asociată cu mici precipitate endoteliale.

Gravitatea herpesului ocular la copii depinde de:

– evoluția clinică;
– recidivă;
– dificultățile examinării clinice;
– aplicarea, uneori, a unei terapii locale ineficiente;
– riscul ambliopiei;
– alternativa unei keratoplastii.

3. Herpesul ocular recurent

Acest fel de herpes este cea mai frecventă formă a oftalmoherpesului. Se declanșează în condițiile circulației în organism a anticorpilor herpetici. În majoritatea cazurilor, în anamneză lipsesc datele despre suportarea maladiei în antecedență. Kaufman H.E. (1978) menționa că, dacă pacientul a suportat o primoinfecție, atunci în 25% din cazuri se va declanșa un ulterior atac pe parcursul următorilor 2 ani. Dacă acest atac a derulat, atunci probabilitatea declanșării unui nou atac pe parcursul a 2 ani e de 43%.

3.1. ***Herpesul palpebral*** se poate manifesta la copii ca o primoinfecție, dar mai frecvent este depistat la adulți, ca o recidivă a maladiei herpetice. Palpebral sunt depistate vezicule ce se sparg, fiind secundate de formarea crustelor, care, după rupere, pot lăsa

ulcerații. De obicei, herpesul palpebral se vindecă fără cicatrice. Uneori însă, se poate infecta bacterian, mai ales cu stafilococ. Herpesul marginal sau ulcerația recidivantă a marginii libere a pleoapelor de cele mai multe ori se depistează pe pleoapa inferioară. Persistă posibilitatea de a contamina conjunctiva și corneea. Maladia evoluează de la edem, vezicule și cruste la ulcerații. Erupțiile variceliforme Kaposi și Iuliusberg sunt mai frecvente la pacienții cu teren atopic (Pop D. Popa D., Stoica S., Iftimie M., 1984).

3.2. *Conjunctivita herpetică* e depistată mai des în primoinfecție decât în forma recurentă.

Conjunctivita herpetică secundară se manifestă prin episoade recidivante de keratoconjunctivită herpetică, mai rar – în primoinfecție. Infecția se întâlnește mai des la persoanele de 20–35 de ani și se caracterizează prin hiperemie conjunctivală, lăcrimare, secreție conjunctivală și edem palpebral. Se mai evidențiază o reacție papilară sau foliculară moderată sau severă. În cornee se depistează infiltrate subepiteliale, asemănătoare cu cele din infecția adenovirală. Infiltratele date pot persista 1–4 luni. Frotiul conjunctival pune în evidență o etiologie inflamatorie cu polinucleare și monocite.

3.3. *Keratita dendritică* este cea mai frecventă variantă a unei infecții herpetice oculare. Se manifestă printr-o ulcerație arborizată, cu ramificații în număr variabil, și se poate depista prin instilații de fluoresceină sau cu roz bengal. În debutul maladiei, pacientul acuză o iritație oculară cu senzația de corp străin, fotofobie, lăcrimare. Dacă leziunea este plasată central, se mai determină diminuarea acuității vizuale. E remarcabil faptul că la pacienții în vârstă, deși există leziuni corneene importante, simptomatologia funcțională este minimă, deseori asociindu-se cu o modificare a sensibilității corneene în decursul a 11 zile. Keratita dendritică poate coexista cu keratita disciformă cu reacție inflamatorie marcantă la nivelul segmentului anterior. De obicei, kera-

tita dendritică evoluează în medie 7–14 zile, prin vindecare spontană cu epitelizarea ulcerației. În alte situații, în particular la administrarea steroizilor, keratita dendritică poate evolua spre formele profunde. Recidiva keratitei dendritice poate parveni în 20–85% din cazuri (Hendricks R.L., Tumply T., 1990).

3.4. ***Keratita geografică (metaherpetică)*** este rezultatul keratitei dendritice. Ulcerația se caracterizează prin margini neregulate, având aspect de hartă geografică. Declanşarea tardivă a keratitei geografice va avea un prognostic sever, depistându-se infiltrația stromală care va afecta funcția vizuală. În general, keratita geografică va necesita practicarea îndelungată a preparatelor antivirale.

3.5. ***Keratita marginală*** debutează întotdeauna de la limb; are aspect dendritic şi evoluție îndelungată. Este secundată de o infiltrație stromală subiacentă, cu un raspuns slab la preparatele antivirale. Deseori se impune ulcerația trofică cronică.

3.6. ***Keratita punctată superficială*** prezintă o afecțiune rar întâlnită. Îşi are sediul în zona centrală a corneei şi se manifestă printr-o balonizare a celulelor epiteliale ce fixează fluoresceina. Clinic, se impune durerea oculară, lăcrimarea, fotofobia, diminuarea acuității vizuale şi o hiperemie conjunctivală redusă. Unilateralitatea keratitei cu dereglări de sensibilitate corneană pledează pentru o geneză herpetică.

3.7. ***Keratita subepitelială*** de asemenea este o formă rară, manifestată printr-o opacitate corneană subepitelială. Se asociază cu o conjunctivită acută foliculară. Ulcerațiile nu sunt specifice formei date, iar infiltratul cornean reflectă o reacție imunologică locală.

3.8. ***Keratita neuroparalitică herpetică*** se caracterizează printr-un edem difuz al epiteliului cornean, eroziuni punctate epiteliale cu declanşarea ulcerațiilor în spațiul cornean interpalpebral. Se depistează o lipsă totală a sensibilității corneene.

3.9. *Keratita disciformă* se caracterizează printr-un infiltrat cornean în formă de disc, deseori situat central. Parvine după un traumatism sau după o infecție virală. Cauza cea mai frecventă e HSV. Clinic, se manifestă printr-o diminuare rapidă a acuității vizuale, e puțin dureroasă, cu o hiperemie perikeratică nepronunțată. Infiltratul central e separat de limb printr-o zonă corneană clară. La biomicroscopie se pot depista precipitate endoteliale și pliuri descemetice. Reacția uveală este minimă, iar tonusul ocular e normal. Esteziometria arată o diminuare a sensibilității corneene. Evoluția keratitei disciforme este de lungă durată (de mai multe luni), în final corneea își poate relua transparența normală. În cazul tratării cu steroizi, vindecarea se obține mai repede. Uneori, keratita dată se poate asocia cu o reacție uveală și cu o neovascularizație corneană, ce complică prognosticul. În cazurile cele mai grave se poate dezvolta keratopatia buloasă, care atenționează atingerea gravă a endoteliului.

3.10. *Keratita necrozantă virotică* este condiționată de corelarea infecției cu un proces imun. Infecția virală poate cauza de sine stătător edeme, infiltrație, neovascularizație, determinând în final moartea celulelor stromale. Neovascularizația este permanentă și e direct proporțională cu intensitatea inflamației. Reacția uveală este prezentă. Deoarece infiltratele corneene sunt de culoare alb-gălbui, este greu să le deosebești de infecția bacteriană sau fungică. Tabloul clinic e determinat de diminuarea acuității vizuale, hiperemie oculară, fotofobie și lăcrimare. Stroma afectată de necroză poate induce un astigmatism cornean. Sechelele necrozei date pot fi cicatricele corneene, uneori impregnate cu lipidocalcare. În cazurile date neovascularizația cedează lent. Keratita necrotizantă se poate asocia cu reacția uveală manifestată prin:

- tyndall celular și proteic în umorul apos; uneori, la biomicroscopie se depistează hipopionul;
- precipitate endoteliale;
- sinechii posterioare;

– hipertensiune oculară în 1/3 cazuri de keratouveită herpetică;

– descemetocel cu perforarea corneei, secundat de diminuarea tonusului ocular, atalamie cu aderența irisului la zona perforativă.

3.11. ***Keratita cu răsunet imun*** afectează stroma anterioară. De regulă, nu se depistează vascularizația, deși pot fi situații când se produc creșteri ale neovaselor (Anițescu M., Dumitrache M., 1998).

3.12. ***Vasculita limbică*** are un aspect focal; în unul sau mai multe cadrane se dezvoltă un edem, hiperemie cu tendință de neovase ce invadează corneea în lipsa unei keratite interstițiale asociate.

3.13. ***Endotelita herpetică*** este o entitate clinică discutabilă, cu existența independentă sau prezentă în cadrul unei keratite stromale sau superficiale (Anițescu M., Dumitrache M., 1998).

3.14. ***Keratouveita herpetică*** se produce prin extinderea keratitei la uveea anterioară, mai rar invers. Tabloul clinic e determinat de dureri oculare, lăcrimare și fotofobie. La biomicroscopie, leziunile corneene pot fi epiteliale sau stromale, cu tyndall pozitiv, precipitate endoteliale, mioză, sinechii posterioare cu sau fără hipertensiune oculară.

3.15. ***Uveita herpetică primitivă.*** În lipsa unei keratite asociate, se produce afectarea uveei. Realitatea acestei forme clinice este contestată de unii autori (Hyndiuc R.A., Glaser D.B., 1986), dar recunoscută de alții (Pavan Langstom D., 1993).

La capitolul dat pot fi incriminate următoarele variante clinice:

– uveita anterioară tip irită, iridociclită, ciclită;

– uveita intermediară – parsplanite, ciclite posterioare, hialite, uveoretinite bazale;

– uveita posterioară – corioretinita şi neuropapilita;

– panuveita, determinată de inflamaţia totală a tunicii vasculare a globului ocular.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Investigaţia virusologică e necesară în plan diagnostic, totodată fiind utilă şi pentru urmărirea clinică a maladiei, controlul tratamentului, evaluarea factorilor de gravitate şi recidivă. Examenul virusologic e strict necesar în următoarele forme atipice de herpes:

– conjunctivita foliculară acută cu sau fără keratită punctată superficială;

– keratita buloasă;

– ulcerul cu margini decalate;

– ulcerul trenant şi recidivant;

– ulcerul de grefon după herpes anterior;

– inelul imunologic;

– keratita stromală ulcerată;

– abcesul cornean, necroza;

– ulcerul cu hipopion;

– edemul cornean după endotelită;

– uveita fără atingere corneană.

Evidenţierea virală e extrem de importantă în diferenţierea unei ulceraţii virale de o ulceraţie bacteriană. Pentru a explica gravitatea unui herpes sau a recidivelor sale, trebuie cercetate stările de imunodeficienţă specifică sau nespecifică. Punerea în evidenţă a antigenilor virali ne va orienta spre un diagnostic etiologic. Investigaţia de laborator trebuie aplicată şi la cercetarea altor agenţi patogeni: bacterii, chlamydia şi alte virusuri (paragripal, citomegalovirus), ce se pot asocia cu virusul herpetic.

Studiul frotiului conjunctival şi recoltarea celulelor epiteliale corneene după coloraţia Giemsa pot scoate în evidenţă o eventuală

infecție virală. Citologiei conjunctivale îi este caracteristic polimorfismul celulelor adenoide cu predominarea celulelor mononucleare în raport cu polinuclearele, cele din urmă depistate excepțional.

Actualmente, accentul se pune pe identificarea antigenilor virali prezenți în materialele recoltate de la pacient. De multe ori, în materialele examinate nu se depistează particulele virale, ci doar componentele rezultate în cursul replicării virusurilor în organism sau eliberate, drept consecință a distrugerii virionilor. Antigenii virali pot avea un sediu intra- sau extracelular.

Pentru identificarea antigenilor virali în interiorul celulelor, e nevoie de practicarea anticorpilor ce poartă markeri în măsură să indice poziția antigenilor la nivelul celulei unde s-a produs reacția antigen–anticorp. În prezent, pentru marcare se folosesc fluorocromi (izocianatul de fluoresceină) sau enzime (peroxidaze). În acest context se mai practică izotopi radioactivi (imunomicroradiografiere) sau substanțe electro-opace (feritina). În cazul practicării izocianatului de fluoresceină, complexul anticorp–antigen viral la nivel celular se va obține drept consecință a excitării fluorocromului cu radiații ultraviolete – reacția de imunofluorescentă. Prin imunofluorescență, simultan cu herpesul, se poate evidenția și prezența mai multor agenți patogeni. Pentru formele mai profunde ale infecției herpetice (keratită stromală, endotelite, uveite) diagnosticul prin imunofluorescență este mai dificil, deoarece multiplicarea virală și fenomenele imunopatologice coexistă sau se succed. În condițiile date e dificil de prelevat și material pentru investigații, cu excepția endotelitelor și uveitei herpetice, când este posibil studiul umorii apoase.

În cazul unei infecții herpetice grave și recidivante, mai importantă este cercetarea imunodeficienței organismului, inițiatoare a unei infecții virale grave. În infecția herpetică, imunitatea va fi explorată în plan celular și umoral prin următoarele metode:

– enumerarea limfocitelor T și B;
– determinarea imunoglobulinelor prin imunoelectroforeză;

– determinarea complementului;
– testul rozetelor E;
– testul de transformare a limfocitelor.

În ultimul timp, pentru a accelera diagnosticul unei infecții herpetice, se practică așa-numita *polymerase chain reaction* (PCR), prin care pot fi identificate fragmente foarte mici de ADN viral. Spre deosebire de metodele clasice, PCR e bine-venită în fazele incipiente ale maladiei herpetice (cu cantități mici de virus). În condițiile date, metodele se pot solda cu rezultate fals negative.

La fel, pentru a accelera diagnosticul unei keratite herpetice, se va practica și microscopia electronică, ce va depista semnele specifice ale infecției date.

TRATAMENTUL INFECȚIEI HERPETICE

Tratamentul keratitei herpetice are drept obiective limitarea replicării virusului herpetic, a fenomenelor imunitare și prevenirea recidivelor maladiei.

1. Tratamentul fizic și tratamentul antiviral

Limitarea replicării virusului herpetic, ce poate iniția o keratită superficială dendritică sau geografică (dar care se poate produce și la nivelul stromei, endoteliului și al uveei), poate fi realizată prin metode fizice și prin tratament antiviral.

1.1. *Tratamentul fizic*

Obiectivul tratamentului fizic va consta în îndepărtarea celulelor epiteliale lezate, ce conțin primordial virus replicat, celule inflamatorii și virus eliberat în ulcerație (Wang H.M., Shen M.M., 1989). Tratamentul dat trebuie să evite lezarea membranei Bowman sau stromei, să fie ușor de efectuat. Actualmente, se practică următoarele metode:

– fotocoagulare laser;
– inactivare fotodinamică;
– debridare sau pelaj;
– cauterizare termică;
– crioterapie prin aplicare timp de 6–8 secunde a unei criode la –70°C de-a lungul marginilor ulcerației dendritice sau geografice;
– cauterizare chimică cu iod, iodură de potasiu, nitrat de argint și acid tricloracetic.

1.2. *Tratamentul antiviral*

Tratamentul antiviral e bazat pe următoarele mecanisme (Cajal N., 1990):
– întreruperea transportării virale către celula-gazdă;
– blocarea adsorbției;
– inhibarea penetrării;
– prevenirea deproteinizării genomului viral;
– inhibarea transportului informației genetice virale;
– inhibarea sintezei enzimelor virale și a proteinelor structurale;
– blocarea sau denaturarea acidului nucleic viral;
– prevenirea asamblării și maturității particulelor virale;
– blocarea eliberării virionilor din celulă;
– blocarea sau neutralizarea proceselor biochimice patologice induse;
– stimularea mecanismelor de apărare celulară;
– stimularea mecanismelor de regenerare celulară.

Tratamentul chimioterapic antiviral este bine-venit în toate formele de herpes, dar, ținându-se seama de toxicitatea preparatelor, trebuie aplicat strict conform dozelor indicate în instrucție. În genere, preparatele antivirale sunt antimetabolice. La capitolul dat pot fi enumerate următoarele preparate: idoxiuridin sau IDU (stoxil, dendrid, herplex), vidarabin sau ara A (Vira-A), trifluridin

(F_3T, viprotic), acyclovir (zovirax), bromovinyldeoxiuridin (BVDU). Drogurile date induc timidinkinaza (TK), efectuând un by-pass al celulelor neinfectate, TK virală declanşând fosforilarea. Aceşti compuşi sunt inhibitori ai ADN-polimerazei herpetice faţă de polimeraza celulară, producând astfel inhibiţia sintezei de ADN viral.

Noile remedii (glicil-acyclovir, fluoro-deoxi-arabino-furanosil-metil-uracil (FMHO)) şi BVDU sunt eficace pentru tratamentul topic al HSV1 în keratouveite.

Administrarea pe cale sistemică de dehidrozi-propoxi-metil-guanină (DHPG) a dat rezultate încurajatoare în tratamentul keratitei herpetice recidivante şi în tratamentul retinitei cu citomegalovirus.

IDU este pionierul de sinteză antiviral practicat în clinica umană. Preparatul este eficient în fazele iniţiale ale maladiei, dar şi în infecţia recurentă. IDU structural este analog cu timidina, astfel IDU poate fi fosforilat prin timidinkinază (TK) şi încorporat în ADN-ul viral, impunând producerea unui ADN „fraudulos", incapabil să asigure replicarea virusului. Remediului îi sunt incriminate 3 mecanisme de acţiune:

1. inhibarea competitivă a unor enzime implicate în biosinteza timidinei ADN (TK, timidilatkinaza, ADN-polimeraza);
2. blocarea unor enzime reglatoare (TK, dezoxicitidilatdezaminaza şi ribonucleoziddifosfatreductaza);
3. alterarea expresiei genice, drept consecinţă a încorporării IDU în ADN.

Încorporarea nu este reversibilă, ceea ce determină, de fapt, toxicitatea preparatului. IDU este eficace în tratamentul precoce, putând asigura vindecarea în 55–70% din cazuri în 10 zile (Pop D. Popa Doina, Stoica S., Iftimie M., 1984), dar nu împiedică perforarea corneei şi apariţia recidivelor. În keratiata epitelială acută IDU se va indica în colir de 0,1% sau pomadă 0,5%. Penetrarea corneană este diminuată, astfel preparatul nu este găsit în umorul apos. După vindecarea epitelială corneană se recomandă de a mai continua administrarea preparatului, pentru a evita multiplicarea

virală. Preparatul inhibă regenerarea epitelială a corneei, uneori e responsabil de apariţia suşelor de virus herpetic rezistent la IDU, ce necesită practicarea unor antivirale de tip acyclovir (Ambinder R.F., Burus W.H., Lietman S., 1984). Folosirea actuală a IDU este limitată.

IDC-5 iodo2-deoxicitidin (cebevir) are un mecanism de acţiune analog IDU. Se practică topic sub formă de colir 0,5% şi pomadă 1%. Posedă o toxicitate analoagă cu IDU şi poate induce o rezistenţă virală.

APA-A-adenin/arabinozid, vidarabin. Este încorporat în ADN-ul viral şi nu are efect pe ADN-ul celular. Mecanismele de acţiune:

1. Inhibă ribonucleotidreductaza, diminuând concentraţia celulară de dezoxiribonucleotizi, compuşi necesari sintezei de ADN.
2. Inhibă ADN-polimeraza, în special cea virală, reducând sinteza ADN-ului viral.
3. Încorporează ARA AMP, în particular ARA ATP, în catenele ADN-ului viral.

Se practică sub formă de pomadă 3%. Se manifestă printr-o toxicitate locală redusă, nu acţionează toxic asupra epiteliului cornean. Rezistenţa la ARA-A nu e mare, fapt ce îl face util în momentul instalării rezistenţei la alte preparate antivirale.

TFT-trifluortimidin (virophta). Este un analog al IDU. Se practică clinic sub formă de colir 1%. La practicarea de lungă durată se poate determina o keratopatie superficială punctată.

ACV-acyclovir (zovirax). E un derivat al guaninei, ce pătrunde selectiv în celulele infectate cu HSV. După penetrarea în celulă, ACV este activat primordial de timidinkinaza virală, foarte rar de timidinkinaza celulei-gazdă. ACV activat inhibă ADN-polimeraza virală şi este încorporat în lanţul ADN-ului viral, provocând ruptura acestuia. Fiind un agent antiviral din a treia generaţie, comparativ cu cele din primele două generaţii, reprezentate de IDU şi ARA-A, ACV este un preparat extrem de sigur. Este unicul preparat antiviral care poate fi administrat topic, oral şi

intravenos. ACV este lipsit de toxicitate celulară; efectul advers major ţine de funcţia renală. ACV poate fi folosit în pomadă 3% de 4–6 ori/zi. Pe cale intravenoasă se vor folosi doze de 5–10 mg/kg corp de 3 ori/zi, în administrare lentă sau în perfuzie. Oral, ACV e folosit în doze de 200 mg de 5 ori/zi. ACV nu poate elimina latenţa virală din ganglion, dar poate reduce recidiva HSV (în special a keratouveitei). ACV penetrează corneea şi poate să descrească încărcătura virală mai repede decât alte preparate, reducând astfel riscul reacţiei stromale. În keratitele stromale fără ulceraţie el poate fi combinat cu steroizi.

Ganciclovir (9-(1,3-dihidroxi-2-propioxi)-metilguanină) (DHPG) – primul preparat aprobat în tratamentul retinitelor de geneză citomegalovirotică. DHPG este o nucleozidă puternică apropiată de acyclovir, ce inhibă sinteza ADN-ului prin fosforilarea drogului de kinazele celulei-gazdă (Raizman H.B., Foster C.S., 1988). DHPG se administrează numai pe cale intravenoasă, pe motivul absorbţiei scăzute în tractul digestiv.

Efectul advers major e pe funcţia hepatică, producând o disfuncţie hepato-celulară.

Foscarnet (fascovir). Este un derivat al acidului fosfanofarmic, practicat în tratamentul retinitelor de geneză ciromegalovirotică, la pacienţii deprimaţi imunologic (Chatis P.A., Miller C.H., Schragh L.E., Crumpaker C.S., 1989). Mecanismul de acţiune se explică prin blocarea ADN-polimerazei virale, la concentraţia ce nu afectează ADN-polimeraza celulară. Este indicat la tratarea deficienţei de timidinkinază a virusurilor herpetice rezistente la acyclovir. După administrarea intravenoasă este eliminat renal, nefrotoxicitatea fiind cel mai semnalat efect advers.

Interferonul (INF). Reprezintă o glicoproteină naturală. Tratamentul cu interferon necesită o atitudine grijulie; iniţial, se efectuează un bilanţ imunologic. Poate fi practicat în asociere cu preparatele antivirale (Mc Leish W., Pflugfelder S.C., Crouse C. et al., 1990). INF posedă o activitate antivirală, antitumorală şi imunoreglatoare.

De obicei, sinteza de INF este reprimată în celule, dar este inițiată în cadrul unei infecții virale. IMF sintetizat va fi excretat de celulă și va induce o stare antivirală la alte celule, de aceeași specie. INF se va opune replicării virale, limitând astfel extinderea infecției virale. INF se va interpreta ca un mediator al apărării antivirale nespecific, rapid și eficace.

2. Limitarea fenomenelor imune

Tratamentul imunologic are ca obiectiv prevenirea recurenței endogene cu limitarea extensiei virale, favorizând în final vindecarea. Imunoglobulina antiherpetică acționează prin pătrunderea anticorpilor anti-HSV instilați în sacul conjunctival, ce reduc proliferarea epitelială prin legarea particulelor virale libere (Klager A.J., Buchi E.R., 1993). Celula viral infectată poate fi distrusă prin citotoxicitate celulară anticorp dependentă. În astfel de cazuri, de fragmentul Fc al IgG, fixat specific prin structurile combinative de la nivelul Fab, prin receptorii FcR se leagă celula efectoare (killer), care și va ucide celula-țintă (Cristea V., Costin N., 1999):

Celula viral infectată — **IgG** / **Fc** — **Celula killer**

Ig penetrează leziunea în injecție subconjunctivală. Ajungând în centrul corneei, ea leagă HSV din stromă și influențează maladia stromală (Kalomiets A.G., Chekina A.I., 1986; Levin M.J., Nelson W.L., 1986).

Imunoglobulinele pot fi administrate subconjunctival sau intramuscular, pot fi asociate cu chimioterapia antivirală.

Levamizolul își manifestă mecanismul de acțiune prin stimularea macrofagelor și a T-limfocitelor, neavând acțiune asupra imunității umorale. Un alt preparat, isoprinosinul, stimulează activi-

tatea macrofagelor, T- şi B-limfocitelor, având o activitate antivirală indirectă. Este eficient în keratitele recidivante superficiale, dar evoluţia keratitei herpetice profunde poate fi agravată de reacţiile imunopatologice.

Corynebacterium parvum stimulează fagocitoza, activează macrofagele, şi NK, cu stimularea inducţiei de interferon. În viitor, terapia imunologică a infecţiei herpetice va pune accentul pe descoperirea unor preparate mai eficiente.

Declanşarea fenomenelor imunologice în keratitele stromale necesită practicarea corticoizilor local, uneori şi general. Indicarea tratamentului corticoterapic în infecţia herpetică necesită o atitudine riguroasă. Steroizii pot fi administraţi local în coliruri, injecţii subconjunctivale, latero- şi retrobulbar, cât şi pe cale generală (intravenos şi per os) (Claoue C.M.P., Stevenson K.E., 1986).

În general, cortizonul pătrunde printr-o cornee sănătoasă, dar puţin ajunge în umorul apos. Corneea ulcerată intensifică penetrarea cortizonului în profunzime. La administrarea cortizonului pe cale subconjunctivală, pătrunderea lui în cornee este bună, dar penetrarea în umorul apos – moderată. În condiţiile date e posibilă penetrarea cortizonului în iris şi corpul ciliar. Pe cale orală, cortizonul pătrunde în globul ocular ca şi pe cale intravenoasă, însă mai lent. În comparaţie cu instilaţiile, se obţin concentraţii mai mici în cornee, dar mai mari în corpul ciliar şi iris. La indicarea steroizilor laterobulbar sau retrobulbar, penetrarea e mai crescută pentru iris, corpul ciliar, retină şi vitros şi mai diminuată pentru cornee, deoarece pătrunderea se efectuează pe cale sanguină. La administrarea în colir, steroizii stopează regenerarea epitelială corneană, inhibând totodată cicatrizările stromală şi endotelială. Pentru a evita efectul reducerii regenerării, steroizii trebuie administraţi per os, intravenos sau laterobulbar.

La indicarea steroizilor trebuie să ţinem cont de următoarele situaţii:

– în unele condiţii, pot prelungi durata de evoluţie şi persistenţa virală;

– împiedică regenerarea epitelială;

– pot favoriza extensia virală spre stroma corneană;

– inhibă proliferarea limfocitelor, pot induce limfocitoliza; inhibă migrarea amoebiană a celulelor albe şi eliberarea enzimelor celulare;

– inhibă formarea anticorpilor (B limfocite) în uvee şi cornee.

Corticoterapia este indicată în:

– keratita stromală interstițială, în lipsa dezepitelizării corneene;

– keratita disciformă, în lipsa dezepitelizării corneene;

– uveita anterioară;

– pregătirea unei keratoplastii.

Tratamentul trebuie asociat cu preparate antivirale, iar dozele folosite – să fie cât mai mici posibile. Stoparea tratamentului trebuie efectuată progresiv. E de menționat faptul că o corticoterapie bine gândită şi prudentă poate preveni un şir de complicații ale maladiei oculare herpetice.

3. Tratamentul microchirurgical

Keratoplastia poate fi:

- terapeutică, în cazul unei keratite profunde trenante sau în caz de perforație corneană;
- optică, în caz de opacitate sechelară.

Tratamentul microchirurgical se va aplica în cazul:

- formelor stromale profunde, rezistente la tratamentul medical, perforațiilor corneene şi opacităților corneene ce afectează vederea;
- formelor stromale profunde, ce pot prezenta o ameliorare evidentă, uneori vindecare după o keratoplastie transfixiantă efectuată în tratamentul antiviral şi cortizonic general;
- perforației corneene, situație ce dictează o intervenție de urgență;

• sechelelor vizuale, ce necesită efectuarea unei keratoplastii lamelare;

• recidivelor virale după grefe; se va efectua cu antivirale, local; la necesitate – cu steroizi, general.

4. Tratamentul preventiv al recidivelor în infecţia herpetică

La capitolul dat se va incrimina evitarea factorilor declanşatori ai infecţiei herpetice (raze ultraviolete, frig, febră, surmenaj fizic şi emoţional, maladii somatice etc.) şi efectuarea unui tratament specific individualizat după formele nozologice.

1. Keratita dendritică:

– tratament fizic;

– antivirale locale (IDU, ACV);

– antibiotice, local dacă ulceraţia este extinsă;

– cicloplegice;

– pansament;

– dacă evoluţia a fost nefavorabilă, după 5–7 zile de administrare IDU, se va recurge la ACV.

2. Keratita geografică (metaherpetică):

– evitarea tratamentului fizic;

– antivirale (IDU, ACV);

– antibiotice, local;

– cicloplegice;

– pansament.

3. Keratita stromală şi keratouveita (fără ulceraţie corneană):

– steroizi locali în formele grave: dexametazon – în colir şi subconjunctival. În formele moderate – dexametazon în colir;

– antivirale (IDU, ACV);

– cicloplegice; tratamentul hipertensiunii oculare cu inhibitori de anhidrază carbonică;

– keratoplastie perforantă (sau lamelară).

4. Uveita herpetică:

– preparate antivirale (IDU, ACV);
– steroizi, local;
– cicloplegice;
– tratamentul hipertoniei oculare prin administrarea de anhidrază carbonică.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Scopul chimioterapiei antivirale este de a oferi celulelor afectate compuşi asemănători, ce iau parte, în mod natural, la biosinteza acizilor nucleici sau a proteinelor. Nucleozidele analogice de prima generaţie (IDU) şi a două (ARA-A şi TFT) sunt eficiente în tratamentul precoce al keratitei epiteliale, însă au un efect minim în alte forme de keratită herpetică. IDU acţionează prin „competiţie structurală". Este efectiv în tratamentul keratitei epiteliale, asigurând vindecarea în 55–70% din cazuri în 10 zile de tratament, dar nu împiedică perforarea corneei şi apariţia recidivelor. Poate induce rezistenţa şi poate fi secundat de un efect toxic.

Acyclovirul reprezintă un agent antiviral din a treia generaţie, cu o acţiune antivirală deosebită, lipsit de toxicitate celulară. Actualmente, este unul dintre cele mai eficiente medicamente antivirale, cu ameliorări clinice evidente în situaţiile în care alţi agenţi antivirali sunt ineficienţi. Poate reduce reactivarea HSV şi incidenţa keratitei, în particular a keratouveitei. Penetrând corneea, reduce încărcătura virală, contribuind astfel la diminuarea evoluţiei clinice şi a riscului evoluţiei stromale. Administrarea orală reprezintă o alternativă sigură în cazurile clinice când unguentul este contraindicat. Topic şi oral este eficient în profilaxia antivirală. În keratitele stromale se administrează în combinaţie cu steroizii topici. Este unicul agent antiviral ce poate fi aplicat topic, oral şi intravenos. Toxicitatea scăzută a preparatului permite utilizarea lui de lungă durată în keratitele stromale.

2. Tratamentul keratitei HSV cu interferon trebuie efectuat după un minuţios bilanţ imunologic, medicaţia fiind utilă doar în combinaţie cu preparatele antivirale.

3. Tratamentul imunologic are ca scop prevenirea recurenţei endogene, totodată limitând extensia virală şi favorizând vindecarea prin practicarea levamizolului, imunoglobulinelor, isoprinosinului etc.

4. Corticoterapia este indicată în formele imunoalergice ale infecției herpetice: keratita stromală interstițială, keratita disciformă. Steroizii sunt indicați în pregătirea preoperatorie a unei keratoplastii. Tratamentul cu steroizi este contraindicat în formele dendritice. În aceste situații, steroizii favorizează proliferarea virală, declanșând forme geografice cu diseminarea în profunzime. Stoparea tratamentului cu steroizi trebuie să se facă progresiv, pentru a evita o revenire a inflamației. Steroizii în infecția herpetică trebuie combinați cu preparatele antivirale.

5. Tratamentul infecției herpetice trebuie individualizat și eșalonat, în funcție de forma clinică.

- Keratita dendritică va necesita tratament fizic, antiviral (IDU, ACV), cicloplegice și pansament.
- Keratita geografică – antivirale tip ACV, cicloplegice, lentile terapeutice și pansament.
- Keratita stromală și keratouveita se vor trata cu steroizi, antivirale, cicloplegice, keratoplastie perforantă sau lamelară.
- Uveita herpetică se va trata cu un preparat antiviral de tip ACV, corticoizi, cicloplegice; e necesar și tratamentul hipertoniei oculare.

BIBLIOGRAFIE

1. Akova I.A., Doce I. // *The role of Ig in the pathogenesis of herpetic stromal keratitis.*// Curr. Eye Ress. 1993. V. 12. P. 1093-1194.

2. Allansmith M.R., Kajiyama G., Abelson M.B. et al. *Plasma cell content of main and accessore lacrimal glands and conjunctiva.* // Amer. J. Ophthal. 1976. V. 82. Nr. 6. P. 819–826.

3. Ambinder R.F., Burns W.H., Lietman S. *Prophylaxis a strategy to minimise antiviral resistance*, Lancet 1984. V. 1. P. 1154.

4. Anițescu M., Dumitrache M. *Herpes ocular*. 1998, 138 p.

5. Audain V.P., Ghose T., Landrigan P.L., Quigley I.H. *Immunoglobulins in Aqueosus Humor and Iris from Endogenous Uveitis and Cataract patients.* // Canad. J. Ophthal. 1974. V. 9. Nr. 1. P. 134–137.

6. Breafkefild X.O., Deluca N.A. *HSV for gene delivery to neurons*. // New Biol. 1991. V. 3. P. 203–218.

7. Brown Z.A., Benedetti Y., Ashley R. et al. *Neonatal HSV infection.* // N Engl. J. Med. 1991. V. 324. P. 1247–1252.

8. Cajal N. *Tratat de virusologie*. Ed. Medicală. 1990, 358 p.

9. Chatis P.A., Miller C.H., Schragh L.E., Crumpaker C.S. *Succesful treatment with foscarnet of an ACV resistant infection of HSV in a patinet wint AIDS.* // N. Engl. J. Med. 1989. V. 320. P. 297.

10. Chiselița D., Vancea P. *Aspecte şi tendințe actuale în imunologia, imunopatologia şi imunoterapia oculară*. 1987, 99 p.

11. Claoue C.M.P., Stevenson R.E. *Incidence of innappropriate treatment of herpes simplex keratitis with topical steroids.* // Br. Med. J. 1986. V. 292. P. 1450.

12. Cristea V., Costin N. *Imunologia clinică*. Cluj. 1999, p. 34–36.

13. Doering C., Pizer L.J., Wilcox C.L. *An antigen encoded by the latency asociated transcript in neuronal cell cultures.* // J. Viral. 1991. V. 65. P. 2724.

14. Dustin M.L., Rothlein R., Bhan A.K. et al. *Induction by IL and interferon γ.* // J. Immunol. 1986. V. 137. P. 233–254.

15. Gessner A., Djiupin R. *IFN γ production in tissues of mice during acute infecton.* // J.Immunol. 1990. V. 144. P. 3160.

16. Hendricks R.L., Tumpey T. *Contribution of virus and immune factors to HSV1 induced corneal pathology.* // Invest. Ophthalmol. 1990. V.31. P. 1929.

17. Hyndiuc R.A., Glaser D.B. *Herpes simplex keratitis in infection of the eye*. Ed. Brown. 1986. P. 142.

18. Kalomiets A.G., Chekina A.I. *Clinical studies of therapeutic effectivity of antiherpetic. Ig in ophtalmo-herpes.* // Ophthalmology. 1986. V. 2. P. 109-112.

19. Kaufman H. *Herpetic keratitis.* Invest. Ophthal. 1978. V. 17. P. 941–957.

20. Klager A.I., Buchi E.R. *Tehnical immunoglobulins for epithelial HSV keratitis.* // Ophtalmologica. 1993. V. 207. P. 78–81.

21. Levin M.Z., Nelson W.L. *Clinical use of i.v. Ig.* // London Academic Press. 1986. P. 255–267.

22. Mc Leish W., Pflugfelder S.C., Crouse C. et al. *Interferon treatment of herpetic keratitis in a patient with AIDS.* // Am. J. Ophthalmol. 1990. V. 109. P. 93.

23. Pavan Langstom D. *Viral disease: herpetic infections. Cornea.* Boston. 1993. P. 1021.

24. Pop D. Popa Doina, Stoica S., Iftimie M. *Terapia medicamentoasă în keratita herpetică.* // Oftalmologia. 1984, nr. 4, p. 261.

25. Raizman H.B., Foster C.S. *Passiv transfer of anti-HSV1 IgG protects against stromal keratitis in mice.* // Curr. Eye Res. 1988. V. 7. P. 823–829.

26. Rave S.B., Lynas C., Patterson A. *Evidence for HSV viral latency in the human cornea.* // Br. J. Ophthalmol. 1991. V. 75. P. 195–200.

27. Teich C. *Systemic antiviral drugs used in ophtalmology.* // Surv. Ophtalmol. 37(1). 1992. P. 22–42.

28. Uchio E., Hatano H., Ohno S. *Altering clinical features of recurrent HSV – induced keratitis*. // Ann. Ophthalmol. 1993. Nr. 25. P. 271–276.

29. Vaughan D. *Viral keratitis*. // General Ophthalmology. 1989. P. 104-125.

30. Майчук Ю.Ф. *Вирусные заболевания глаз*. М., 1981, c. 267.